



BEST AVAILABLE COPY

USAN 11/501,464
For IDS filed 11/10/06

Cyclopentan-1-amines

Patent number: DE2658401
Publication date: 1978-07-06
Inventor: ORTH DIETER DIPL CHEM DR; RADUNZ HANS-ECKART DIPL CHEM D; BAUMGARTH MANFRED DR; MAISENBACHER JUERGEN; LISSNER REINHARD DR
Applicant: MERCK PATENT GMBH
Classification:
- international: **A61K31/13; A61K31/135; A61K31/195; A61K31/21; A61K31/215; A61K31/22; A61K31/27; A61K31/325; A61K; A61K31/13; A61K31/135; A61K31/185; A61K31/21; A61K31/325; C07C; (IPC1-7): C07C93/12; A61K31/13; C07C101/18**
- european:
Application number: DE19762658401 19761223
Priority number(s): DE19762658401 19761223

Also published as:

 US4188403 (A1)
 NL7714258 (A)
 JP53079844 (A)
 GB1547127 (A)
 FR2375187 (A1)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for DE2658401

Abstract of corresponding document: **US4188403**

Compounds of the Formula and the physiologically acceptable salts thereof, wherein R1 and R2 each is hydrogen or benzyl; R3 is alkyl of 5-10 C-atoms or 2-hydroxyalkyl of 5-10 C-atoms; R4 is hydrogen, methyl or ethyl; R5 is alkyl of 5-10 C-atoms or -CnH2nCOOR6; R6 is hydrogen or alkyl of 1-4 C-atoms; and n is 0, 4, 5 or 6 are effective for inhibiting adhesion and/or agglomeration of thrombocytes.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

51

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

Int. Cl. 2:

C 07 C 93/12

C 07 C 101/18

A 61 K 31/13

DE 26 58 401 A 1

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 26 58 401

Aktenzeichen:

P 26 58 401.0

Anmeldetag:

23. 12. 76

Offenlegungstag:

6. 7. 78

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Cyclopentan-1-amine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Mittel

71

Anmelder:

Merck Patent GmbH, 6100 Darmstadt

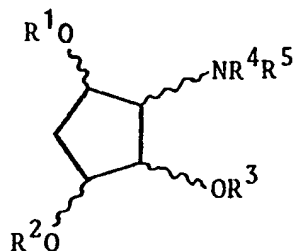
72

Erfinder:

Orth, Dieter, Dipl.-Chem. Dr., 6100 Darmstadt;
Radunz, Hans-Eckart, Dipl.-Chem. Dr., 6101 Traisa;
Baumgarth, Manfred, Dr.; Maisenbacher, Jürgen, Dipl.-Biochem. Dr.;
6100 Darmstadt; Lissner, Reinhard, Dr., 6101 Lichtenberg

DE 26 58 401 A 1

1. Cyclopentan-1-amine der allgemeinen Formel I



I

worin

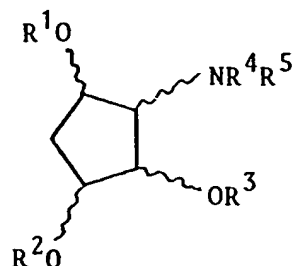
- | | | |
|----|-----------------------------------|---|
| | R ¹ und R ² | Wasserstoff oder Benzyl, |
| 5 | R ³ | Alkyl mit 5 bis 10 C-Atomen
oder 2-Hydroxyalkyl mit 5 bis 10
C-Atomen, |
| | R ⁴ | Wasserstoff, Methyl oder Äthyl, |
| 10 | R ⁵ | Alkyl mit 5 bis 10 C-Atomen oder
-C _n H _{2n} COOR ⁶ , |
| | R ⁶ | Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4
C-Atomen, und |
| | n | 0, 4, 5 oder 6 |

bedeuten und eine Wellenlinie (~~~~) anzeigt, daß diese
15 Bindungen α- oder β-ständig sein können,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

2. N-Heptyl-N-methyl-5-heptyloxy-2,4-dibenzyloxy-cyclopentan-1-amin.
3. N-Heptyl-N-methyl-5-heptyloxy-2,4-dihydroxy-cyclopentan-1-amin.
- 5 4. N-(5-Hydroxycarbonylpentyl)-N-methyl-5-heptyloxy-2,4-dihydroxy-cyclopentan-1-amin.
5. N-(5-Hydroxycarbonylpentyl)-N-methyl-5-heptyloxy-2,4-dibenzyloxy-cyclopentan-1-amin.
- 10 6. N-(5-Äthoxycarbonylpentyl)-N-methyl-5-heptyloxy-2,4-dihydroxy-cyclopentan-1-amin.
7. N-(5-Äthoxycarbonylpentyl)-N-methyl-5-heptyloxy-2,4-dibenzyloxy-cyclopentan-1-amin.
8. N-Methyl-5-heptyloxy-2,4-dibenzyloxy-cyclopentan-1-amin.
- 15 9. N-tert.-Butoxycarbonyl-N-methyl-5-heptyloxy-2,4-dibenzyloxy-cyclopentan-1-amin.
10. N-(5-Äthoxycarbonylpentyl)-N-methyl-2,4-dibenzyloxy-5-hydroxy-cyclopentan-1-amin.
- 20 11. N-Methyl-5-(2-hydroxyheptyloxy)-2,4-dibenzyloxy-cyclopentan-1-amin.
12. N-(5-Äthoxycarbonylpentyl)-N-methyl-5-(2-hydroxyheptyloxy)-2,4-dibenzyloxy-cyclopentan-1-amin.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I

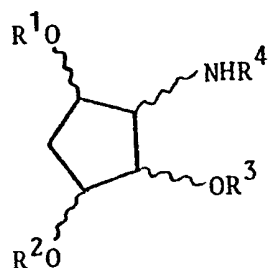


I

worin

- 5 R¹ und R² Wasserstoff oder Benzyl,
- R³ Alkyl mit 5 bis 10 C-Atomen
 oder 2-Hydroxyalkyl mit 5 bis 10
 C-Atomen,
- R⁴ Wasserstoff, Methyl oder Äthyl,
- 10 R⁵ Alkyl mit 5 bis 10 C-Atomen oder
 -C_nH_{2n}COOR⁶,
- R⁶ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4
 C-Atomen, und
- n 0, 4, 5 oder 6
- 15 bedeuten und eine Wellenlinie (~~~~) anzeigt, daß diese
 Bindungen α- oder β-ständig sein können,

sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der
Formel II



II

worin

R^1 bis R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

5



III

worin

X

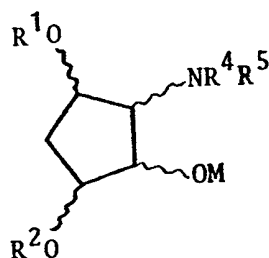
Cl, Br, J, eine Azido-, eine Alkylsulfonyl-oxy- oder eine Arylsulfonyloxygruppe bedeutet, und

10

R^5

die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel IV



IV

worin

M

H oder ein Äquivalent eines Alkali- oder Erdalkalimetallatoms bedeutet, und

15

R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel V

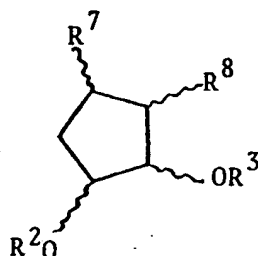


V

5 worin

R^3 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel VI



VI

worin

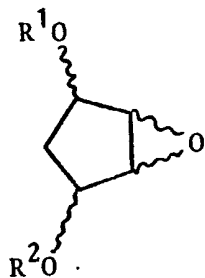
10 R^7 OR^1 oder gemeinsam mit R^8 ein Sauerstoffatom, und

R^8 X oder gemeinsam mit R^7 ein Sauerstoffatom bedeuten, und

15 R^1 , R^2 , R^3 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

oder der Formel VII

2658401



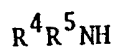
VII

worin

R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel VIII

5

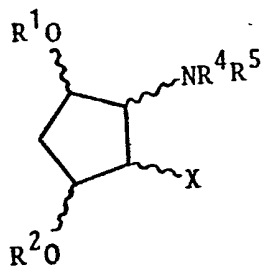


VIII

worin

R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel IX



IX

10

worin

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

2658401

mit einer Verbindung der Formel X

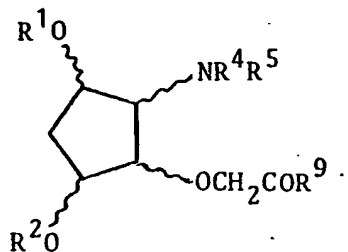


X

worin

R^3 und M die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5 umgesetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel XI



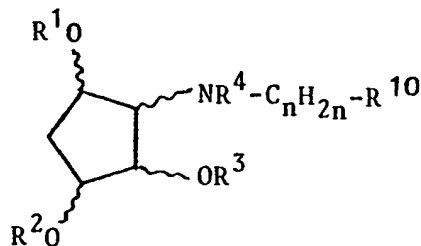
XI

worin

R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

10 R^9 Alkyl mit 3 - 8 C-Atomen bedeutet,

mit einem hydrierenden Mittel umgesetzt, oder daß man in einer Verbindung der Formel XII



XII

worin

15 R^{10} einen in eine $COOR^6$ -Gruppe überführbaren Rest bedeutet, und

809827/0131

2658401

R^1 bis R^4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben,

den Rest R^{10} durch Umsetzen mit einem solvolysierenden Mittel in eine $COOR^6$ -Gruppe umwandelt,

- 5 und/oder daß man eine Verbindung der Formel I (R^1 und/oder $R^2 = \text{Benzyl}$) durch Umsetzen mit einem hydrogenolysierenden oder hydrolysierenden Mittel in eine andere Verbindung der Formel I (R^1 und $R^2 = H$) umwandelt,
- 10 und/oder daß man eine Verbindung der Formel I ($R^6 = H$) durch Umsetzen mit einem veresternden Mittel in eine andere Verbindung der Formel I ($R^6 = \text{Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen}$) umwandelt,

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I ($R^6 = \text{Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen}$) durch Umsetzen mit einem solvolysierenden Mittel in eine andere Verbindung der Formel I ($R^6 = H$ oder $\text{Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen}$) umwandelt,
- 15

20 und/oder daß man eine Verbindung der Formel I ($R^4 = H$) durch Umsetzen mit einem methylierenden oder einem äthylierenden Mittel in eine andere Verbindung der Formel I ($R^4 = \text{Methyl oder Äthyl}$) umwandelt,

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in ihre Racemate und/oder optischen Antipoden spaltet,
- 25 und/oder daß man eine Verbindung der Formel I durch Umsetzen mit einer Säure oder einer Base in eines ihrer physiologisch verträglichen Salze überführt

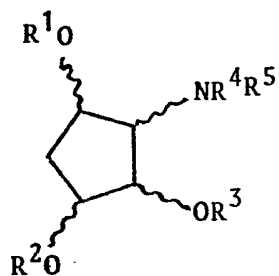
und/oder daß man eine Verbindung der Formel I durch Umsetzen mit einer Base oder einer Säure aus einem ihrer Salze in Freiheit setzt.

14. Mittel, enthaltend in der Pharmazie übliche Träger-
5 oder Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß es
mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I
enthält.
15. Verfahren zur Herstellung eines Mittels nach Anspruch
10 14, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine
Verbindung der allgemeinen Formel I zusammen mit
mindestens einem in der Pharmazie üblichen Träger-
oder Hilfsstoff und gegebenenfalls mit einem weiteren
Wirkstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
D a r m s t a d t

Cyclopentan-1-amine, Verfahren zu
ihrer Herstellung und diese Ver-
bindungen enthaltende Mittel

Die Erfindung betrifft Cyclopentan-1-amine der
5 Formel I



I

worin

- R^1 und R^2 Wasserstoff oder Benzyl,
- R^3 Alkyl mit 5 bis 10 C-Atomen oder
10 2-Hydroxyalkyl mit 5 bis 10 C-
 Atomen,
- R^4 Wasserstoff, Methyl oder Äthyl,

R⁵ Alkyl mit 5 bis 10 C-Atomen oder
-C_nH_{2n}COOR⁶;

R⁶ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4
C-Atomen, und

5 n 0, 4, 5 oder 6

bedeuten und eine Wellenlinie (~~~~) anzeigt, daß
diese Bindungen α- oder β-ständig sein können,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung
10 neuer Verbindungen, die vor allem vorteilhaft
zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden
können. Diese Aufgabe wurde gelöst durch das
Auffinden der neuen Verbindungen der Formel I.

Es wurde gefunden, daß die prostaglandinartigen Ver-
15 bindungen der Formel I wertvolle pharmakologische
Eigenschaften besitzen. So weisen sie vor allem
thrombozytenaggregationshemmende und -adhäsionshemmende
Eigenschaften auf, welche beispielsweise in Analogie
zur Methode von Born, Nature (London), 194 (1962)
20 nachgewiesen werden können.

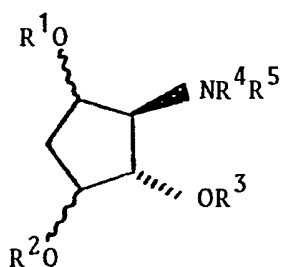
Die Verbindungen der Formel I können daher als
Arzneimittel und auch als Zwischenprodukte zur
Herstellung anderer Arzneimittel verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen
25 der Formel I und deren pharmakologisch unbedenk-
liche Salze, in denen R¹ - R⁵ die oben ange-
gebenen Bedeutungen haben.

In der Formel I und in den anderen Formeln dieser Anmeldung ist eine α -ständige Bindung punktiert und eine β -ständige Bindung stark ausgezogen eingezeichnet. Bindungen, die α - oder β -ständig sind,
 5 sind durch eine Wellenlinie gekennzeichnet.

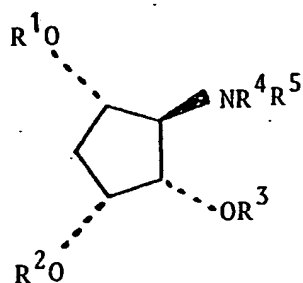
Die Verbindungen der Formel I enthalten 4 asymmetrische C-Atome am Fünfring. Es können aber auch weitere Asymmetriezentren auftreten, beispielsweise wenn R^3 einen verzweigten Alkylrest
 10 mit 5 - 10 C-Atomen oder 2-Hydroxyalkyl mit 5 - 10 C-Atomen, oder wenn R^5 verzweigtes Alkyl mit 5 - 10 C-Atomen oder verzweigtes $-C_nH_{2n}COOR^6$ bedeuten. Die Verbindungen der Formel I können daher in einer Vielzahl stereoisomerer Formen auftreten; sie
 15 liegen in der Regel als racemische Gemische gemeinsam mit ihren Spiegelbildern vor.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I und deren physiologisch unbedenkliche Salze, in denen die Reste $-OR^3$ und $-NR^4R^5$ trans-ständig
 20 sind, insbesondere in denen OR^3 α -ständig und $-NR^4R^5$ β -ständig sind, wie in Formel Ia:



Ia

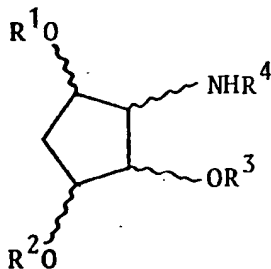
Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel Ia, in denen auch R^1O - und R^2O - α -ständig
 25 sind, wie in Formel Ib:



Ib

Gegenstand der Erfindung sind neben den einzelnen Racematen und racemischen Gemischen auch die optisch aktiven Isomeren der Formel I, insbesondere auch der Formeln Ia und Ib sowie deren Spiegel-
 5 bilder und die physiologisch unbedenklichen Salze dieser Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,
 10 das darin besteht, daß man eine Verbindung der Formel II



II

worin

R¹ bis R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen haben,
 15 mit einer Verbindung der Formel III



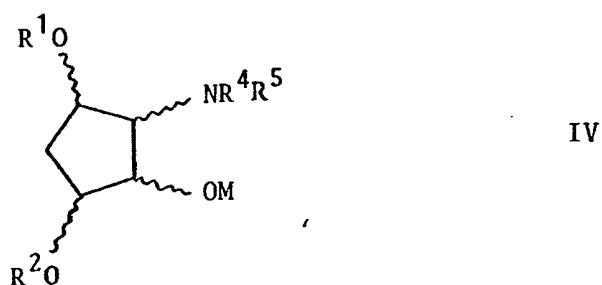
III

worin

X Cl, Br, J, eine Azido-, eine Alkylsulfonyl-
oxy- oder eine Arylsulfonyloxygruppe be-
deutet, und

5 R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel IV



worin

10 M H oder ein Äquivalent eines Alkali- oder
Erdalkalimetallatoms bedeutet, und

R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen
haben,

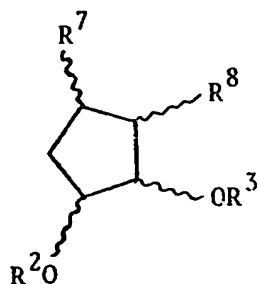
mit einer Verbindung der Formel V



15 worin

R^3 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel VI



VI

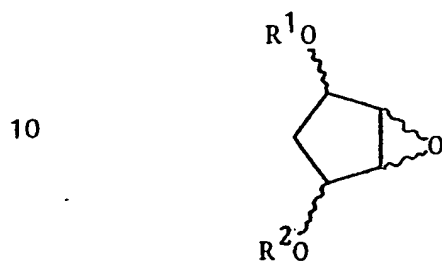
worin

R^7 OR^1 oder gemeinsam mit R^8 ein Sauerstoffatom, und

5 R^8 X oder gemeinsam mit R^7 ein Sauerstoffatom bedeuten, und

R^1 , R^2 , R^3 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

oder der Formel VII

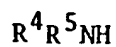


VII

worin

R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel VIII

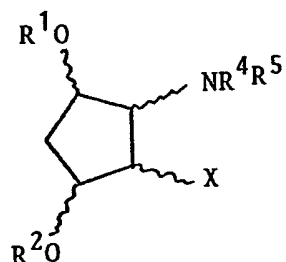


VIII

worin

R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel IX



IX

5 worin

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel X

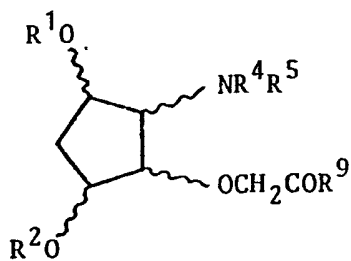


X

10 worin

R^3 und M die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel XI



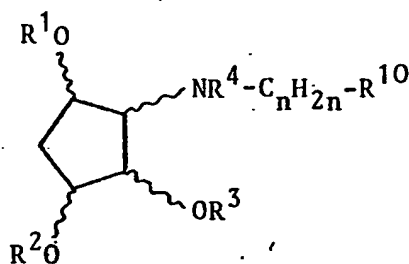
XI

worin

R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

R^9 Alkyl mit 3 - 8 C-Atomen bedeutet,

5 mit einem hydrierenden Mittel umgesetzt, oder daß man in einer Verbindung der Formel XII



XII

worin

10 R^{10} einen in eine COOR^6 -Gruppe überführbaren Rest bedeutet, und

R^1 bis R^4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben,

den Rest R^{10} durch Umsetzen mit einem solvolysierenden Mittel in eine COOR^6 -Gruppe umwandelt,

15 und/oder daß man eine Verbindung der Formel I (R^1 und/oder R^2 = Benzyl) durch Umsetzen mit einem hydrogenolysierenden oder hydrolysierenden Mittel in eine andere Verbindung der Formel I (R^1 und R^2 = H) umwandelt,

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I
($R^6 = H$) durch Umsetzen mit einem veresternden
Mittel in eine andere Verbindung der Formel I
($R^6 = \text{Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen}$) umwandelt,

- 5 und/oder daß man eine Verbindung der Formel I
($R^6 = \text{Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen}$) durch Umsetzen
mit einem solvolysierenden Mittel in eine andere
Verbindung der Formel I ($R^6 = H$ oder Alkyl mit
1 bis 4 C-Atomen) umwandelt,
- 10 und/oder daß man eine Verbindung der Formel I
($R^4 = H$) durch Umsetzen mit einem methylierenden
oder einem äthylierenden Mittel in eine andere
Verbindung der Formel I ($R^4 = \text{Methyl oder Äthyl}$)
umwandelt,
- 15 und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in
ihre Racemate und/oder optischen Antipoden spaltet,

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I
durch Umsetzen mit einer Säure oder einer Base in
eines ihrer physiologisch verträglichen Salze über-
20 führt,
- und/oder daß man eine Verbindung der Formel I durch
Umsetzen mit einer Base oder einer Säure aus einem
ihrer Salze in Freiheit setzt.

- 25 Ebenso sind Mittel Gegenstand der Erfindung, welche
in der Pharmazie übliche Träger- oder Hilfsstoffe
enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß sie
mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel
I enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung eines der vorstehend genannten Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I zusammen mit mindestens einem in der Pharmazie üblichen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls zusammen mit einem weiteren Wirkstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

Bei den genannten Mitteln handelt es sich vor allem um pharmazeutische Zubereitungen, die in einem therapeutischen Verfahren Verwendung finden können.

In Formel I haben die Reste R^1 , bis R^6 und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen.

R^1 und R^2 sind vorzugsweise gleich, können aber auch ungleich sein und bedeuten Wasserstoff oder insbesondere Benzyl.

R^3 bedeutet vorzugsweise einen Alkylrest mit 5 bis 10 C-Atomen, welcher insbesondere unverzweigt ist, wie Pentyl, Hexyl, Octyl, Nonyl, Decyl und vor allem Heptyl. Von den verzweigten Alkylresten mit 5 bis 10 C-Atomen seien die folgenden bevorzugten Reste genannt:
1-Methylbutyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 1-Methylhexyl, 2-Methylhexyl, 3-Methylhexyl, 1-Methylheptyl, 2-Methylheptyl, 3-Methylheptyl, 6-Methylheptyl, 3,3-Dimethylheptyl, 6,6-Dimethylheptyl, 2-Äthylheptyl, 3-Äthylheptyl, 1-Methyloctyl, 2-Methyloctyl, 3-Methyloctyl, 1-Methylnonyl, 2-Methylnonyl und 3-Methylnonyl; besonders bevorzugt sind jene Reste, die 7 C-Atome in der längsten Kette enthalten.

R^3 kann auch einen 2-Hydroxyalkylrest mit 5 - 10 C-Atomen bedeuten. Bevorzugt sind jene Reste, die unverzweigt sind oder nur eine Methylverzweigung in 2-Stellung enthalten, wie 2-Hydroxypentyl, 2-Hydroxyhexyl, 2-Hydroxyoctyl, 2-Hydroxynonyl, 2-Hydroxydecyl, 2-Hydroxy-2-methylbutyl, 2-Hydroxy-2-methylpentyl, 2-Hydroxy-2-methylhexyl, 2-Hydroxy-2-methyloctyl, 2-Hydroxy-2-methylnonyl und insbesondere 2-Hydroxyheptyl und 2-Hydroxy-2-methylheptyl.

- 10 Daneben kommen beispielsweise noch folgende 2-Hydroxyalkylreste mit 5 - 10 C-Atomen in Frage: 2-Hydroxy-1-methylheptyl, 2-Hydroxy-1,2-dimethylheptyl, 2-Hydroxy-2,3-dimethylheptyl, 2-Hydroxy-3,3-dimethylheptyl, 2-Hydroxy-6,6-dimethylheptyl, 2-Hydroxy-2,3,3-trimethylheptyl, 2-Hydroxy-1-methylhexyl, 2-Hydroxy-1-methyloctyl, 2-Hydroxy-1-methylnonyl.

R^4 bedeutet neben Wasserstoff oder Äthyl vorzugsweise Methyl.

- 20 R^5 bedeutet entweder Alkyl mit 5 - 10 C-Atomen, von denen die bei R^3 als bevorzugt genannten auch bei R^5 bevorzugt sind, oder $-C_nH_{2n}COOR^6$.

- n ist neben 0, 4 und 6 vorzugsweise 5. Wenn n ungleich 0 ist, so bedeutet $-C_nH_{2n}-$ vor allem eine Tetramethylen-, Hexamethylen und insbesondere Penta-
25 methylen-, Hexamethylen und insbesondere Penta-
methylen-Gruppe; $-C_nH_{2n}-$ kann aber auch eine verzweigte Alkylengruppe mit 4 - 6 C-Atomen sein, wie 1-Methyl-tetramethylen, 1,1-Dimethyltetramethylen, 1-Äthyltetramethylen und insbesondere 1-Methyl-
30 pentamethylen, wobei die Methylgruppe vorzugsweise der $COOR^6$ -Gruppe benachbart ist.

R^6 ist insbesondere Wasserstoff, bedeutet aber auch Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, wobei die unverzweigten Alkylreste bevorzugt sind, wie Methyl, Propyl, Butyl und insbesondere Äthyl. Andere Alkylreste R^6 können sein: Isopropyl, sec.-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl. R^6 ist vorzugsweise auch tert.-Butyl, wenn $n = 0$ ist.

Infolge der bevorzugten Bedeutungen von n und R^6 ist R^5 daher vor allem auch 4-Hydroxycarbonylbutyl, 4-Äthoxycarbonylbutyl, 6-Hydroxycarbonylhexyl, 6-Äthoxycarbonylhexyl, tert.-Butoxycarbonyl und insbesondere 5-Hydroxycarbonylpentyl und 5-Äthoxycarbonylpentyl. Andere bevorzugte Bedeutungen von R^5 sind: 4-Methyl-4-hydroxycarbonylbutyl, 5-Methyl-5-hydroxycarbonylpentyl, 5-Methyl-5-äthoxycarbonylpentyl, 5-Methoxycarbonylpentyl, 5-Propyloxycarbonylpentyl und 5-Butyloxycarbonylpentyl.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens eines der Symbole R^1 bis R^6 und n eine der vorstehend als bevorzugt angegebenen Bedeutungen hat. Einige dieser bevorzugten Gruppen von Verbindungen können durch die nachstehenden Teilformeln Ic bis Im gekennzeichnet werden, die sonst der Formel I entsprechen und in denen die nicht näher bezeichneten Symbole die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen haben, worin jedoch

- in Ic $R^1 = R^2 = \text{Benzyl},$
- in Id $R^1 = R^2 = \text{H},$
- in Ie $R^3 = \text{unverzweigtes Alkyl mit 5 - 10 C-Atomen},$
- 5 in If $R^4 = \text{unverzweigtes Alkyl mit 5 - 10 C-Atomen, } -(\text{CH}_2)_5\text{-COOH oder } (\text{CH}_2)_5\text{-COOC}_2\text{H}_5,$
- in Ig $R^1 = R^2 = \text{Benzyl},$
 $R^3 = \text{unverzweigtes Alkyl mit 5 - 10 C-Atomen},$
- 10 in Ih $R^1 = R^2 = \text{Benzyl},$
 $R^4 = \text{unverzweigtes Alkyl mit 5 - 10 C-Atomen, } -(\text{CH}_2)_5\text{-COOH oder } -(\text{CH}_2)_5\text{-COOC}_2\text{H}_5,$
- 15 in Ii $R^1 = R^2 = \text{Benzyl},$
 $R^3 = \text{unverzweigtes Alkyl mit 5 - 10 C-Atomen},$
 $R^5 = \text{unverzweigtes Alkyl mit 5 - 10 C-Atomen, } -(\text{CH}_2)_5\text{-COOH oder } -(\text{CH}_2)_5\text{-COOC}_2\text{H}_5,$
- 20 in Ij $R^1 = R^2 = \text{Benzyl},$
 $R^3 = \text{Heptyl},$
 $R^5 = \text{unverzweigtes Alkyl mit 5 - 10 C-Atomen, } -(\text{CH}_2)_5\text{-COOH oder } -(\text{CH}_2)_5\text{-COOC}_2\text{H}_5,$
- 25 in Ik $R^1 = R^2 = \text{Benzyl},$
 $R^3 = \text{Heptyl},$
 $R^5 = \text{Heptyl, } -(\text{CH}_2)_5\text{-COOH oder } -(\text{CH}_2)_5\text{-COOC}_2\text{H}_5,$

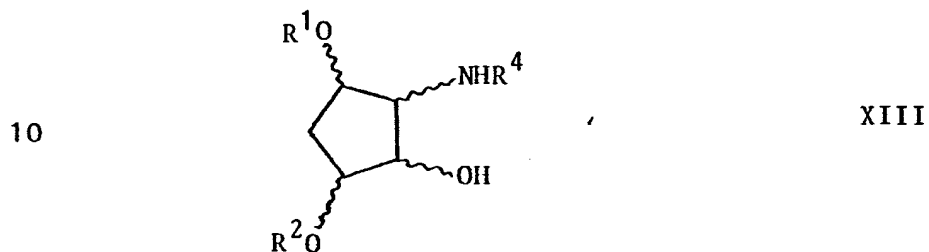
- in II $R^1 = R^2 = \text{Benzyl},$
 $R^3 = \text{Heptyl},$
 $R^4 = \text{Methyl},$
 $R^5 = \text{Heptyl}, -(\text{CH}_2)_5\text{-COOH oder}$
5 $-(\text{CH}_2)_5\text{-COOC}_2\text{H}_5,$
- in Im $R^1 = R^2 = \text{H},$
 $R^3 = \text{Methyl},$
 $R^4 = \text{Heptyl},$
 $R^5 = \text{Heptyl}, -(\text{CH}_2)_5\text{-COOH oder } -(\text{CH}_2)_5\text{-}$
10 $\text{C}_2\text{H}_5.$

Vor allem sind jene Verbindungen der Formeln Ic bis Im bevorzugt, bei denen die in den Formeln Ia und Ib angegebenen sterischen Verhältnisse vorliegen.

- Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt im übrigen nach an sich bekannten Methoden, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York) beschrieben sind, und zwar unter den für die genannten Umsetzungen bekannten und geeigneten Reaktionsbedingungen. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen. Das gleiche gilt auch für die Herstellung der Ausgangsverbindungen II bis XI, welche man gewünschtenfalls auch in situ herstellen kann, derart, daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel II sind teils neu, teils bekannt. R^1 bis R^4 haben die bei der Formel I angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen. Die neuen Verbindungen der Formel II
5 können nach literaturbekannten Standardmethoden aus bekannten Vorprodukten hergestellt werden, beispielsweise nach folgender Reaktionssequenz:

Man setzt ein Epoxid der Formel VII mit einem Amin R^4NH_2 zu dem Aminoalkohol der Formel XIII

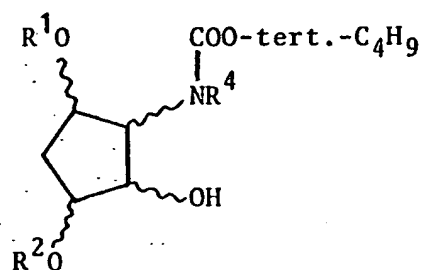


worin

R^1 , R^2 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

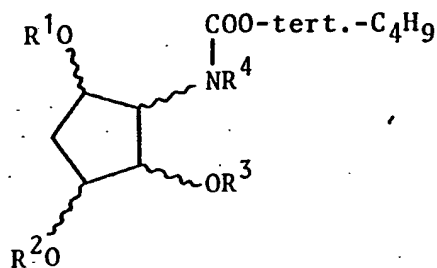
um, welcher seinerseits mit z. B. tert.-Butyloxy-carbonylazid (III; $R^5 = -C_nH_{2n}COO\text{-tert.-}C_4H_9$, $n = 0$,

15 $X = N_3$) zur Verbindung der Formel XIV



XIV

umgesetzt wird. Die Verbindung der Formel XIV wird nun ihrerseits mit einer Verbindung der Formel V (X = J) in Gegenwart einer Base oder frisch gefälltem Silberoxid zu einer Verbindung In



In

umgesetzt, aus der man die gewünschte Verbindung der Formel II z. B. durch Behandeln mit Trifluor-essigsäure erhält.

- 10 Die Verbindungen der Formel III sind bekannt. R⁵ hat die oben bei Formel I angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen. X bedeutet vorzugsweise Br oder J, aber auch Cl, Alkylsulfonyloxy mit vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen, wie
- 15 Methylsulfonyloxy oder Äthylsulfonyloxy, oder Arylsulfonyloxy mit vorzugsweise bis zu 10 C-Atomen, wie Phenylsulfonyloxy, p-Tolylsulfonyloxy oder α-Naphthylsulfonyloxy und, wenn R⁵ den -COO-tert.-C₄H₉-Rest bedeutet, insbesondere auch eine N₃-Gruppe.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III erfolgt entweder durch Reaktion der reinen Komponenten miteinander, oder vorzugsweise auch in Gegenwart von Lösungsmitteln, z. B. Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol, Xylol; Halogenkohlenwasserstoffen wie Chloroform, 1,2-Dichloräthan, Chlorbenzol; Ketonen wie Aceton oder Butanon; aprotisch dipolaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid (= DMF), Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Tetramethylharnstoff, Tetrahydrothiophen-1,1-dioxid; Alkoholen wie Methanol, Äthanol; Äthern wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, gegebenenfalls auch in Gemischen dieser Lösungsmittel untereinander oder mit Wasser. Günstig ist der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Hydroxids, Carbonats, Bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Natriums, Kaliums oder Calciums, einer organischen Base wie Triäthylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewandten Bedingungen etwa zwischen einigen Minuten und 24 Stunden, die Reaktionstemperatur etwa zwischen 20 ° und 180 °, vorzugsweise beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches.

Die Verbindungen der Formel IV sind teils neu, teils bekannt. R¹ und R² bedeuten Benzyl. R⁴ und R⁵ haben die bei der Formel I angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen. M bedeutet neben H ein Äquivalent eines Alkali- oder Erdalkalimetallatoms, vorzugsweise Natrium oder Kalium.

- Die Verbindungen der Formel IV können ihrerseits erhalten werden beispielsweise durch Umsetzen einer Verbindung der Formel VII ($R^1 = R^2 = \text{Benzyl}$) mit einer Verbindung der Formel VIII und gegebenenfalls
- 5 Überführung des erhaltenen Di-benzyloxyaminocyclopentanol in das entsprechende Alkali- oder Erdalkalimetallalkoholat, beispielsweise mit Hilfe von Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydriden, wie NaH.

 - 10 Die Verbindungen der Formel V sind bekannt. R^3 hat die oben bei Formel I angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen. X hat die bei Formel III genannten Bedeutungen und ist insbesondere Br oder J.

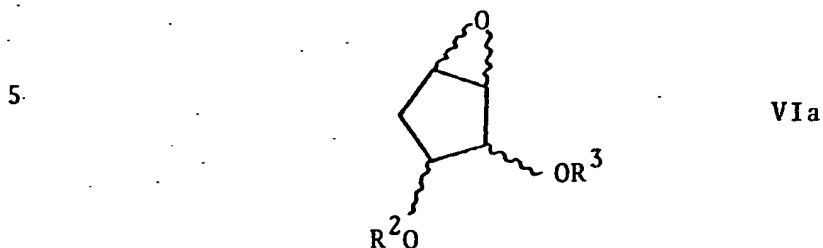
 - 15 Bei der Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V handelt es sich um Sauerstoffalkylierungen. Man arbeitet bei den für diese Reaktionen bekannten und in der Literatur näher beschriebenen Reaktionsbedingungen. Man kann
 - 20 die Reaktionspartner in stöchiometrischen Mengenverhältnissen miteinander umsetzen. Zweckmäßiger ist es jedoch, das Verätherungsmittel der Formel V im Überschuß anzuwenden. Besonders vorteilhaft ist es, die Verbindungen der Formel IV (M ungleich H) in
 - 25 situ herzustellen, und zwar aus den Verbindungen der Formel IV, in denen aber M Wasserstoff bedeutet. Die freien Alkohole der Formel IV können auch in Gegenwart von Katalysatoren, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Natrium- oder Kaliumcarbonat oder auch
 - 30 in Gegenwart katalytischer Mengen eines tertiären Amins wie Pyridin, Kollidin oder Triäthylamin, das

auch als Lösungsmittel dienen kann, insbesondere aber in Gegenwart von Silberoxid mit den Verbindungen der Formel V umgesetzt werden. Vorzugsweise arbeitet man in Gegenwart eines Lösungsmittels, beispielsweise eines Kohlenwasserstoffs, wie Benzol, Toluol oder Xylol oder, insbesondere bei Zusatz von Kaliumcarbonat als basischem Katalysator, unter Verwendung von Ketonen wie Aceton als Lösungsmittel. Besonders geeignete Lösungsmittel sind auch aprotisch-dipolare Lösungsmittel, wie DMF, Dimethylsulfoxid oder Dimethylacetamid. Die Reaktionstemperaturen für die Verätherung liegen vorzugsweise zwischen etwa 40 ° und etwa 140 °, insbesondere beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches. Die Reaktionszeiten sind im wesentlichen von der Art des Verätherungsmittels der Formel V und der gewählten Reaktionstemperatur abhängig; sie liegen im allgemeinen zwischen rund 30 Minuten und etwa 24 Stunden.

Die Verbindungen der Formel VI sind teils bekannt, teils neu. R^2 bedeutet Benzyl und R^3 hat die oben bei Formel I angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen. R^7 bedeutet entweder Benzyloxy oder gemeinsam mit R^8 ein Sauerstoffatom. R^8 bedeutet entweder X, wobei X die oben bei der Formel III angegebene Bedeutung hat, oder gemeinsam mit R^7 ein Sauerstoffatom. Die Verbindungen der Formel VI (R^7 = Benzyloxy und R^8 = X) sind beispielsweise erhältlich durch Umsetzen einer Verbindung der Formel VII (R^1 = R^2 = Benzyl) mit einem Natriumalkoholat $NaOR^3$, hydrolysierende Aufarbeitung des Reaktionsproduktes und Umsetzen des erhaltenen 2- R^3O -3,5-dibenzoyloxy-cyclopentanol, beispielsweise mit Salzsäure in Gegenwart von Zinkchlorid zur gewünschten Ausgangsverbindung der Formel VI (R^8 = Cl).

2658401

Bei den Verbindungen der Formel VI, in denen R^7 gemeinsam mit R^8 ein Sauerstoffatom bedeutet, handelt es sich um Epoxiverbindungen der Formel VIa



worin

R^2 und R^3 die oben bei Formel I angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen haben.

- 10 Die Verbindungen der Formel VIa sind beispielsweise erhältlich durch Umsetzen des bekannten 3-Cyclopenten-1-ols mit Natriumhydrid zum entsprechenden Natriumalkoholat, Überführen des Natriumalkoholats mit Benzylchlorid zum 3-Benzyl-
15 oxy-cyclopenten, Bromierung in Allyl-Stellung, beispielsweise mit N-Bromsuccinimid, Umsetzen des erhaltenen 2-Brom-3-benzyloxy-cyclopentens mit einem Natriumalkoholat der Formel X und Epoxydieren des erhaltenen Produktes, beispielsweise
20 mit m-Chlorbenzoesäure.

Die wichtigste Verbindung der Formel VII ist das 1,4-Dibenzyloxy-2,3-epoxy-cyclopentan.

- Bei den Verbindungen der Formel VIII handelt es sich großteils um bekannte Verbindungen. Die neuen
25 Verbindungen der Formel VIII können in Analogie zu den bekannten Verbindungen der Formel VIII, bei-

spielsweise durch Umsetzen eines Amins R^4NH_2 mit einer Verbindung der Formel III hergestellt werden.

5 In einer Verbindung der Formel VIII haben die Reste R^4 und R^5 die oben bei Formel I angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen.

Bei der Umsetzung einer Verbindung der Formel VI oder VII mit einer Verbindung der Formel VIII handelt es sich ebenfalls um eine Stickstoffalkylierung. Sie kann daher unter den für solche Umsetzungen bekannten und
10 in der Literatur näher beschriebenen Reaktionsbedingungen erfolgen. Vorzugsweise arbeitet man unter Beachtung der oben bereits für die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III angegebenen Reaktionsparameter. Dies
15 gilt auch, wenn es sich bei den Verbindungen der Formel VI um Epoxide der Formel VIa handelt.

Die Verbindungen der Formel IX sind teils neu, teils bekannt. Die Reste R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und X haben die vorstehend bei Formel I bzw. Formel III angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten
20 Bedeutungen. Besonders vorteilhaft ist es, solche Verbindungen der Formel IX als Ausgangsprodukte einzusetzen, bei denen $R^1 = R^2 = \text{Benzyl}$ ist. Die Verbindungen der Formel IX sind beispielsweise
25 erhältlich aus 2-Cyclopenten-1,4-diol durch Überführen in das entsprechende Dinatriumalkoholat (beispielsweise mit NaH), Umsetzen mit Benzylchlorid, Anlagerung von Brom an das erhaltene 3,5-Dibenzyl-oxy-cyclopenten und Umsetzen des so erhaltenen
30 1,4-Dibenzyl-oxy-2,3-dibromcyclopentans mit einem Äquivalent einer Verbindung der Formel VIII. Auf

diesem Weg sind beispielsweise die Verbindungen der Formel IX mit $X = Br$ erhältlich.

Die Verbindungen der Formel X sind bekannt.

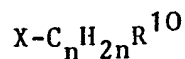
Bei der Umsetzung einer Verbindung der Formel IX
5 mit einer Verbindung der Formel X handelt es sich
um eine Sauerstoffalkylierung, genauer gesagt um
eine Sauerstoffcycloalkylierung. Man arbeitet daher
unter Reaktionsbedingungen, wie sie für solche Um-
10 setzungen bekannt und in der Literatur genauer be-
schrieben sind. Vorzugsweise kann man unter solchen
Reaktionsbedingungen arbeiten, wie sie bereits oben
für die Umsetzung einer Verbindung der Formel IV
mit einer Verbindung der Formel V genannt wurden.
In einer besonders vorteilhaften Variante werden
15 die Verbindungen der Formel X (M ungleich H) aus
den ihnen zugrunde liegenden Alkoholen der Formel X
($M = H$) in situ hergestellt. Man arbeitet dann
vorteilhafterweise unter Verwendung eines
basischen Katalysators, beispielsweise eines Alkali-
20 oder Erdalkalimetallhydroxids oder eines Alkali- oder
Erdalkalimetallcarbonats, insbesondere in Gegenwart von
Kaliumcarbonat. In dieser Variante verwendet man
zweckmäßigerweise DMF als Lösungsmittel.

Man kann auch Verbindungen der Formel XI mit
25 hydrierenden Mitteln, vorzugsweise komplexen
Metallhydriden wie Natriumborhydrid oder Lithium-
aluminiumhydrid in die gewünschten Verbindungen
der Formel I mit $R^3 = 2\text{-Hydroxyalkyl}$ mit 5 - 10

C-Atomen umwandeln. Die Reduktion kann auch mit Hilfe von Aluminiumalkoxiden nach der Methode von Meerwein-Ponndorf erfolgen. Die Reaktionsbedingungen für solche Reduktionen sind bekannt
5 (vgl. z. B. L. F. Fieser, M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York - London - Sydney, 1967, Seite 35).

Die meisten Verbindungen der Formel XI sind neu. Sie können beispielsweise aus den Verbindungen der Formel IV ($R^1 = R^2 = \text{Benzyl}$, R^4 ungleich
10 Wasserstoff) durch Umsetzen mit Brommethylketonen $\text{CH}_2\text{BrCOR}^9$ hergestellt werden. In manchen Fällen ist die Verwendung solcher Brommethylketone vorteilhaft, da diese Verbindungen reaktiver sind
15 als die entsprechenden Carbinole $\text{CH}_2\text{BrCH(OH)R}^9$. In Formel XI bedeutet R^9 einen Alkylrest mit 3 - 8 C-Atomen. Bevorzugte Reste R^9 sind unverzweigte Alkylreste mit 3 - 8 C-Atomen, wie Propyl, Butyl, Hexyl, Heptyl, Octyl oder insbesondere Pentyl.

20 Auch die Verbindungen der Formel XII sind überwiegend neu. Sie können in einfacher Weise aus den Verbindungen der Formel II durch Umsetzen mit Verbindungen der Formel XV



XV

25 worin

n die bei Formel I angegebene Bedeutung,

X die bei Formel III angegebene Bedeutung
und

R^{10} die bei Formel XII angegebene Bedeutung haben,

erhalten werden.

R^{10} bedeutet einen in eine COOR^6 -Gruppe überführbaren Rest. Als solche kommen prinzipiell in Frage: solvolysierbare Reste, vorzugsweise eine funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, insbesondere eine stickstoffhaltige funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, wie $-\text{CON}_3$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{OR}^{15}$ oder $-\text{C}\equiv\text{N}$; oder eine nur Sauerstoff enthaltende funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, insbesondere $-\text{C}(\text{OR}^{11})_3$. R^{11} und R^{12} sind gleich oder ungleich und bedeuten neben H einen organischen Rest, beispielsweise Alkylgruppen, vorzugsweise unverzweigt mit insbesondere bis zu 4 C-Atomen; durch Cl, Br, J, OH, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Acyloxy mit bis zu 4 C-Atomen, Phenyl oder Naphthyl substituiertes Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen; Cycloalkyl mit bis zu 6 C-Atomen; gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Cl, Br, NO_2 , OH, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Acyloxy mit bis zu 4 C-Atomen, substituiertes Aryl mit bis zu 10 C-Atomen; siliciumorganische Reste, vorzugsweise Trialkylsilyl, beispielsweise Trimethylsilyl; gemeinsam auch Polymethylen mit bis zu 6 C-Atomen, vorzugsweise unsubstituiertes Polymethylen mit bis zu 6 C-Atomen wie $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$ oder $-(\text{CH}_2)_6-$; oder gemeinsam auch ein durch O-, N- oder S-Atome unterbrochenes Polymethylen mit vorzugsweise bis zu 6 C-Atomen.

Verbindungen der Formel XII, in denen der Rest R^{10} eine funktionell abgewandelte Carboxylgruppe ist, können nach in der Literatur beschriebenen Methoden zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I solvolysiert bzw. thermolysiert, insbesondere hydrolysiert werden. Die Hydrolyse wird in saurem oder auch alkalischem Medium bei Temperaturen zwischen - 20 und 300 °, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des gewählten Lösungsmittels, durchgeführt. Als saure Katalysatoren eignen sich beispielsweise Salz-, Schwefel-, Phosphor- oder Bromwasserstoffsäure; als basische Katalysatoren verwendet man zweckmäßig Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat. Als Lösungsmittel wählt man vorzugsweise Wasser; Alkohole wie Äthanol, Methanol; Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran; oder deren Gemische, besonders die Wasser enthaltenden Gemische.

Insbesondere werden die Verbindungen der Formel I aber auch durch Solvolyse von Nitrilen der Formel XII ($R^{10} = CN$) erhalten. Diese Solvolyse kann als Hydrolyse in an sich bekannter Weise in wässrigen Medien durchgeführt werden und führt dann zu den Säuren der Formel I, oder sie kann analog in der Literatur beschriebenen Methoden unter Ausschluß von Wasser und in Gegenwart eines Alkohols ausgeführt werden und ergibt dann Ester der Formel I. Die Reaktion wird in Gegenwart eines sauren oder basischen Katalysators durchgeführt.

Verwendet man einen basischen Katalysator, so kommt vorzugsweise ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid wie NaOH, KOH oder $\text{Ba}(\text{OH})_2$ oder auch ein basisches Salz wie K_2CO_3 oder Na_2CO_3 in Frage. Man
5 arbeitet in H_2O oder H_2O /Alkoholgemischen bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls auch im Autoklaven bei erhöhtem Druck.

Die Solvolyse von Amiden der Formel XII ($\text{R}^{10} = \text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$) erfolgt unter den bei den Nitrilen angegebenen Reaktionsbedingungen.
10

Die Verbindungen der Formel I ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$) erhält man aus anderen Verbindungen der Formel I (R^1 und/oder $\text{R}^2 = \text{Benzyl}$) durch Behandeln mit einem hydrogenolysierenden oder einem hydrolysierenden Mittel. Hydrogenolysierende Mittel sind entweder chemisch oder
15 katalytisch aktivierter Wasserstoff. Bevorzugt ist eine Hydrogenolyse mit Wasserstoff in Gegenwart eines Pd-Katalysators, z. B. Pd-Kohle. Die
20 Hydrogenolyse wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt, beispielsweise in einem Alkohol wie Methanol oder Äthanol, einer Carbonsäure wie Essigsäure oder einem Ester wie Äthylacetat. Die Reaktion erfolgt zwischen -20°
25 : und $+140^\circ$, vorzugsweise zwischen $+10^\circ$ und $+40^\circ$.

Es ist aber auch möglich z. B. mit Lithium in flüssigem Ammoniak zu hydrogenolysieren. Hydrolysen gelingen z. B. mit Wasser in Gegenwart starker Säuren wie H_2SO_4 , aber auch mit Lewis-
5 Säuren wie BF_3 (als Ätherat).

Verbindungen der Formel I ($R^6 = H$) können nach an sich bekannten Methoden mit einem verestern-
den Mittel verestert werden. Man verwendet
als veresternde Mittel beispielsweise Alkohole
10 mit bis zu 4 C-Atomen, vorzugsweise in Gegen-
wart einer anorganischen oder organischen Säure,
wie HCl , HBr , HJ , H_2SO_4 , H_3PO_4 , Trifluoressig-
säure einer Sulfonsäure wie Benzolsulfonsäure
oder p-Toluolsulfonsäure oder eines sauren
15 Ionenaustauschers, Diazoalkane mit bis zu 4 C-
Atomen, vorzugsweise Diazomethan, Olefine (z. B.
Isobutylen), vorzugsweise in Gegenwart von sauren
Katalysatoren (z. B. $ZnCl_2$, BF_3 , H_2SO_4 , Arylsulfon-
säuren, Pyrophosphorsäure, Borsäure, Oxalsäure),
20 Alkylhalogenide mit bis zu 4 C-Atomen, vorzugs-
weise Bromide, wie Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-
oder Butylbromid, aber auch die entsprechenden
-chloride oder -jodide, Carbonsäure- oder
Sulfonsäurealkylester, wobei der Säurerest beliebig
25 sein kann und der Alkylrest bis zu 4 C-Atome ent-
hält, vorzugsweise Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Iso-
propyl- oder Butylacetat, -formiat, -methylsul-
fonat, -äthylsulfonat oder -p-toluolsulfonat und
insbesondere auch die Alkylschwefelsäureester mit
30 bis zu 4 C-Atomen, wie Dimethylsulfat oder Di-
äthylsulfat.

Man verestert in einem geeigneten inerten, vorzugs-
weise wasserfreien Lösungsmittel, beispielsweise
einem Äther wie Diäthyläther oder THF, einem
35 Alkanol wie Methanol, Äthanol,

Propanol, Isopropylalkohol oder Butanol oder auch in einem Kohlenwasserstoff wie Petroläther, Hexan, Benzol oder Toluol oder Gemischen dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen etwa -10° und 85° . Die Reaktionszeiten liegen in der Regel zwischen 30 Minuten und 24 Stunden. Besonders vorteilhaft ist es, eine Veresterung mit Hilfe von Diazoalkanen, insbesondere mit Diazomethan oder Diazoäthan durchzuführen.

- 10 Die Verseifung von Verbindungen der Formel I ($R^6 =$ Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen) zu anderen Verbindungen der Formel I ($R^6 = H$) gelingt nach an sich bekannten Methoden durch Umsetzen mit wässrigen Basen z. B. wässrigen Lösungen von Alkalimetallhydroxiden oder -carbonaten wie NaOH, KOH oder Na_2CO_3 .

- Man kann auch Verbindungen der Formel I ($R^6 =$ Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen) durch Umsetzen mit einem solvolysierenden Mittel in eine andere Verbindung der Formel I ($R^6 =$ Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen) umwandeln. Bei dieser Umsetzung handelt es sich um eine Umesterung, wobei als solvolysierendes Mittel beispielsweise die bereits vorstehend erwähnten Carbonsäurealkylester verwendet werden können, bei denen der Carbonsäurerest beliebig sein kann und der aus der alkoholischen Komponente des Esters stammende Alkylrest bis zu 4 C-Atome enthält.

- Man kann auch eine erhaltene Verbindung der Formel I ($R^4 = H$) durch Umsetzen mit einem methylierenden oder einem äthylierenden Mittel in eine andere Verbindung der Formel I ($R^4 = \text{Methyl oder Äthyl}$) umwandeln. Als methylierende Mittel kommen die Verbindungen CH_3X oder C_2H_5X in Frage, bei denen X die oben bei Formel III angegebene Bedeutung hat. Bevorzugte methylierende bzw. äthylierende Mittel sind: Methylbromid, Methyljodid, Äthylbromid und Äthyljodid. Die Methylierung bzw. Äthylierung kann als Stickstoffalkylierung unter den oben z. B. für die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III angegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden.
- Die Verbindungen der Formel I haben, wie bereits erläutert, im allgemeinen mehrere Asymmetriezentren, stets aber wenigstens vier. Sie werden daher meist als Gemische verschiedener stereoisomerer Formen erhalten, d. h. als Racemate oder in der Regel als Gemische von Racematen. Da verschiedene Racemate zueinander diastereomer sind, können sie aufgrund ihrer unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften aus ihren Gemischen isoliert und rein erhalten werden, beispielsweise durch Umkristallisieren aus geeigneten Lösungsmitteln (wobei anstelle der Verbindungen selbst auch gut kristallisierende Derivate eingesetzt werden können), durch destillative Trennung, insbesondere aber mit Hilfe chromatographischer Methoden, wobei sowohl adsorptionschromatographische oder verteilungschromatographische Methoden als auch Mischformen in Frage kommen.

Die Racemate können nach einer Vielzahl bekannter Methoden, wie sie in der Literatur angegeben sind, in ihre optischen Antipoden getrennt werden. Die Methode der chemischen Trennung ist zu bevorzugen.

- 5 Danach werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Hilfsmittel Diastereomere gebildet.

- So kann man gegebenenfalls eine optisch aktive Base mit der Carboxylgruppe einer Verbindung der Formel I umsetzen. Zum Beispiel kann man diastereomere Salze der Verbindungen der Formel I ($R^6 = H$) mit optisch aktiven Aminen, wie Chinin, Brucin, 1-Phenyläthylamin, 1-(α -Naphthyl)-äthylamin oder basischen Aminosäuren, wie Lysin, Arginin, bilden. In ähnlicher Weise lassen sich Esterdiastereomere durch Veresterung von Verbindungen der Formel I ($R^6 = H$) mit optisch aktiven Alkoholen, wie Borneol, Menthol oder Octanol-2, herstellen. Der Unterschied in der Löslichkeit der anfallenden diastereomeren Salze bzw. Ester erlaubt die selektive Kristallisation der einen Form und die Regeneration der jeweiligen optisch aktiven Verbindungen aus dem Gemisch.
- 10
15
20

- Man kann aber auch die Aminogruppe in dieser Verbindung der Formel I mit einer optisch aktiven Säure, wie (+)- und (-)-Weinsäure, Dibenzoyl-(+)- und (-)-weinsäure, Camphersäure, β -Camphersulfonsäure, (+)- und (-)-2-Phenylbuttersäure oder (+)- und (-)-Dinitrodiphenylsäure umsetzen. Auch hier erfolgt die Racematspaltung aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeit der erhaltenen diastereomeren Salze.
- 25
30

Weiterhin ist es natürlich möglich, optisch aktive Verbindungen nach den beschriebenen Methoden zu erhalten, in dem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

- 5 Man kann die freien Carbonsäuren der Formel I ($R^6 = H$) durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- bzw. Ammoniumsalze überführen. Als Salze kommen insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium, Calcium- und Ammonium-
- 10 salze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, wie z. B. die Dimethyl- und Diäthylammonium-, Monoäthanol-, Diäthanol- und Triäthanolammonium-, Cyclohexylammonium-, Dicyclohexylammonium- und Dibenzyläthylendiammonium-Salze. Umgekehrt können
- 15 Säuren der Formel I aus ihren Metall- und Ammoniumsalzen durch Behandlung mit Säuren, vor allem Mineralsäuren wie Salz- oder Schwefelsäure, in Freiheit gesetzt werden.

- Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das
- 20 zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen solche Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure; Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasser-
- 25 stoffsäure; Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure; ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-,
- 30 Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diäthyl-essigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenyl-

propionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbin-
säure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder
Äthansulfonsäure, Äthandisulfonsäure, 2-Hydroxyäthan-
sulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfon-
5 säure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren oder
Laurylschwefelsäure. Umgekehrt können die Basen
der Formel I aus ihren Säureadditionssalzen durch
Behandlung mit einer Base, vor allem einer an-
organischen Base wie NaOH oder KOH, in Freiheit
10 gesetzt werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I können mit
mindestens einem festen, flüssigen und/oder halb-
flüssigen in der Pharmazie üblichen Träger- oder
Hilfsstoff vermischt werden. Die Gemische der Ver-
15 bindungen der Formel I mit den in der Pharmazie
üblichen Träger- oder Hilfsstoffen können als
Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin
verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen solche
organischen oder anorganischen Stoffe in Frage, die
20 für die parenterale, enterale (z. B. orale) oder
topikale Applikation geeignet sind und mit den
neuen Verbindungen der Formel I nicht reagieren,
beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzyl-
alkohole, Polyäthylenglykole, Glycerintriacetat,
25 Gelatine, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Talk,
Vaseline, Cholesterin. Für die orale Applikation
eignen sich Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe,
Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung
Suppositorien; zur parenteralen Anwendung Lösungen,
30 vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner
Suspensionen, Emulsionen oder Implantate; für die
topikale Anwendung Salben, Cremes oder Puder.

Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und der erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert

5 und/oder mit Hilfsstoffen, wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Netzmitteln, Emulgatoren, Salzen zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffen versetzt werden. Sie können, falls er-

10 wünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Thromboseprophylaktika verabreicht, vorzugsweise

15 in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 50 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch

20 von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungs-

25 geschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

IR-Spektren (IR) wurden durch Angabe der Hauptbanden charakterisiert (als Film).

Die NMR-Spektren (NMR) wurden in CDCl_3 gegen Tetramethylsilan gemessen und durch Angabe der
5 Signale in ppm charakterisiert; dabei bedeuten
m = Multiplett, q = Quartett, t = Triplet, d = Duplett und s = Singulett.

Jede der in den folgenden Beispielen genannten Verbindungen der Formel I ist für die Herstellung von
10 Arzneimitteln besonders geeignet.

Es sei darauf hingewiesen, daß die Angaben der Symbole α und β keine Festlegung der absoluten Konfiguration bedeutet, sondern nur die relative Stellung der Substituenten zueinander zum Ausdruck
15 bringt; ist bei einem Rest nicht angegeben, ob er α - oder β -ständig ist, so kann er beide Orientierungen einnehmen.

Beispiel 1

Man erhitzt 20 g $1\alpha,4\alpha$ -Dibenzyl-oxy- $2\alpha,3\alpha$ -epoxycyclopentan 20 Stunden mit 400 ml einer 40 %igen Methylaminlösung in Methanol im Autoklaven auf 100° und erhält nach Abdestillieren des Lösungsmittels als Rückstand $3\alpha,5\alpha$ -Dibenzyl-oxy- 2β -methylamino- 1α -cyclopentanol, F = $50 - 52^\circ$ (aus Petroläther).

Beispiel 2

Man mischt 16 g 3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -methylamino-
1 α -cyclopentanol mit 3,1 g MgO, suspendiert diese
Mischung in 140 ml 50 %igem wässrigem Dioxan,
5 tropft unter Rühren 11 g tert.-Butyloxycarbonylazid
zu, rührt 16 Stunden bei 50 °, läßt über Nacht
bei Raumtemperatur stehen, trennt die untere Phase
ab, rührt sie in 500 ml Wasser ein, extrahiert 3
mal mit je 100 ml Äthylacetat, wäscht die organische
10 Phase 2 mal mit je 60 ml wässriger NaHCO₃-Lösung
und einmal mit 60 ml Wasser, trocknet über Natrium-
sulfat, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält
nach chromatographischer Reinigung des Rückstands
(Kieselgel/Chloroform) 3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -(N-
15 methyl-N-tert.-butoxycarbonylamino)-1 α -cyclopentanol;

IR: 700, 740, 1670 und 3450 cm⁻¹.

Beispiel 3

Man tropft unter Rühren zu einem Gemisch, bestehend
aus 4,3 g 3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -(N-methyl-N-tert.-butyl-
20 oxycarbonylamino)-1 α -cyclopentanol, 20 ml trockenem DMF
und 6,9 g Silberoxid, bei 80 ° innerhalb von 4
Stunden 13,55 g 1-Jodheptan, gelöst in 20 ml trockenem
DMF, rührt weitere 16 Stunden bei 80 °, destilliert
das Lösungsmittel weitgehend ab und erhält nach
25 chromatographischer Reinigung des Rückstands
(Kieselgel/Methylenchlorid:Aceton = 9 : 1) N-Methyl-
N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-
cyclopentan-1 β -amin;

IR: 1700, 735 und 695 cm^{-1} ,

NMR: 0,9 (t), 1,4 (s), 2,95 (s), 4,5 (s),
4,65 (s), 7,3 (s).

Beispiel 4

- 5 (a) Man läßt ein Gemisch, bestehend aus 0,8 g N-Methyl-
N-tert.-butoxycarbonyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyl-
cyclopentan-1 β -amin und 1 ml Trifluoressigsäure, 24
Stunden bei Raumtemperatur stehen, rührt in 5 ml
gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung ein,
10 extrahiert 3 mal mit je 10 ml Diäthyläther, wäscht
die vereinigten organischen Phasen mit Wasser,
trocknet über Natriumsulfat, leitet trockenes HBr-
Gas ein und erhält das Hydrobromid des N-Methyl-
5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzylcyclopentan-1 β -amins,
15 $F = 138^\circ$ (aus Aceton/Diäthyläther).

- (b) Man behandelt 0,5 g des Hydrobromids des N-Methyl-
5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzylcyclopentan-1-amins
mit wässriger 1n-Natronlauge, extrahiert mit Di-
äthyläther, wäscht die Ätherphase mit Wasser
20 neutral, trocknet über Natriumsulfat und erhält
nach Abdestillieren des Lösungsmittels N-Methyl-
5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzylcyclopentan-1 β -amin;

IR: 700, 740 cm^{-1} ,

NMR: 0,9 (t), 2,5 (s), 4,55 (m) und 7,3 (s).

Beispiel 5

Man kocht ein Gemisch, bestehend aus 2,3 g N-Methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin, 2,1 g 1-Jodheptan und 40 ml trockenem Äthanol, 18
5 Stunden, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstands (Kieselgel/Chloroform:Aceton = 9 : 1) N-Heptyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin;

10 NMR: 0,9 (t), 2,0 (t), 2,6 (s), 4,6 (m),
7,3 (s).

Beispiel 6

Man läßt ein Gemisch, bestehend aus 1,4 g N-Heptyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin, 37 ml trockenem Benzol und 14 ml Bortri-
15 fluoridätherat, 6 Tage bei Raumtemperatur stehen, rührt das Reaktionsgemisch in wässrige Natriumbicarbonatlösung (pH-Wert ca. 7), trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase mit Chloro-
20 form, vereinigt die organischen Phasen, trocknet sie über Natriumsulfat, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstands (Kieselgel/Chloroform:Methanol =
85 : 15) N-Heptyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dihydroxy-
25 cyclopentan-1 β -amin;

NMR: 0,9 (t), 2,45 (s),

IR: 3350 cm⁻¹.

Analog Beispiel 5 sind durch Umsetzen von N-Methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin mit den entsprechenden Verbindungen der Formel III (X = J) die in den folgenden Beispielen 7 bis 23 genannten Verbindungen der Formel I erhältlich:

Bei- spiel	Verbindung der Formel I
7	N-Pentyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
10 8	N-Hexyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
9	N-Octyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
10	N-Nonyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
15	N-Decyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
12	N-(1-Methylpentyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
20 13	N-(1-Methylhexyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
14	N-(1-Methylheptyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
15	N-(2-Methylheptyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
25	N-(6,6-Dimethylheptyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
17	N-(5-Äthoxycarbonylpentyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin;
30	

NMR: 0,85 (t), 1,25 (t), 3,75 (s), 4,1 (2d),
4,5 (m), 7,3 (s),

809827/0131

Bei- spiel	Verbindung der Formel I
18	N-(5-Methoxycarbonylpentyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
5 19	N-(4-Äthoxycarbonylbutyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
20	N-(6-Äthoxycarbonylhexyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
10 21	N-(5-Methyl-5-äthoxycarbonylpentyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
15 22	N-(5-Propyloxycarbonylpentyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
23	N-(5-Butyloxycarbonylpentyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin.
20	

Analog Beispiel 3 sind aus N-Methyl-N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α -hydroxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin durch Umsetzen mit der entsprechenden Verbindung der Formel V die in den folgenden Beispielen 24 bis 36 genannten Verbindungen der Formel I erhältlich:

Bei- spiel	Verbindung der Formel I
24	N-Methyl-N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α -pentyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
30	

Bei- spiel	Verbindung der Formel I
25	N-Methyl-N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α -hexyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
5	26 N-Methyl-N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α -octyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
10	27 N-Methyl-N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α -nonyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
	28 N-Methyl-N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α -(2-hydroxypentyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
15	29 N-Methyl-N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α -(2-hydroxyhexyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
	30 N-Methyl-N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α -(2-hydroxyheptyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
20	31 N-Methyl-N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α -(2-hydroxy-2-methylheptyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
	32 N-Methyl-N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α -(2-hydroxy-3,3-dimethylheptyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
25	33 N-Methyl-N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α -(2-Hydroxy-2,3-dimethylheptyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
30	34 N-Methyl-N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α -(2-hydroxy-2,3,3-trimethylheptyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,

Bei- spiel	Verbindung der Formel I
35	N-Methyl-N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α - (2-hydroxyoctyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyl- cyclopentan-1 β -amin,
36	N-Methyl-N-tert.-butyloxycarbonyl-5 α - (2-hydroxynonyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyl- cyclopentan-1 β -amin.

10 Analog Beispiel 4a und 4b sind aus den in den Bei-
spielen 24 bis 36 genannten Verbindungen der Formel I
durch Umsetzen mit Trifluoressigsäure, Fällen des
Reaktionsprodukts als Hydrobromid und Behandeln des
Salzes mit NaOH, die in den folgenden Beispielen
37 bis 49 genannten Verbindungen der Formel II
15 erhältlich:

Bei- spiel	Verbindung der Formel II
37	N-Methyl-5 α -pentyloxy-2 α ,4 α -dibenzyl- cyclopentan-1 β -amin,
38	N-Methyl-5 α -hexyloxy-2 α ,4 α -dibenzyl- cyclopentan-1 β -amin,
39	N-Methyl-5 α -octyloxy-2 α ,4 α -dibenzyl- cyclopentan-1 β -amin,
40	N-Methyl-5 α -nonyloxy-2 α ,4 α -dibenzyl- cyclopentan-1 β -amin,
41	N-Methyl-5 α -(2-hydroxypentyloxy)-2 α ,4 α - dibenzyl- cyclopentan-1 β -amin,
42	N-Methyl-5 α -(2-hydroxyhexyloxy)-2 α ,4 α - dibenzyl- cyclopentan-1 β -amin,

Bei- spiel	Verbindung der Formel I
43	N-Methyl-5 α -(2-hydroxyheptyloxy)-2 α ,4 α - dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
5 44	N-Methyl-5 α -(2-hydroxy-2-methylheptyloxy)- 2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
45	N-Methyl-5 α -(2-hydroxy-3,3-dimethylheptyl- oxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
46	N-Methyl-5 α -(2-hydroxy-2,3-dimethylheptyl- oxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
10 47	N-Methyl-5 α -(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl- heptyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan- 1 β -amin,
48	N-Methyl-5 α -(2-hydroxyoctyloxy)-2 α ,4 α - dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
15 49	N-Methyl-5 α -(2-hydroxynonyloxy)-2 α ,4 α - dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin.

Analog Beispiel 5 sind aus den in den Beispielen
37 bis 49 genannten Verbindungen der Formel II durch
20 Umsetzen mit 1-Jodheptan oder 6-Jodhexansäure-
äthylester die in den folgenden Beispielen 50 bis
75 genannten Verbindungen der Formel I erhältlich:

Bei- spiel	Verbindung der Formel I
25 50	N-Methyl-N-heptyl-5 α -pentyloxy-2 α ,4 α - dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
51	N-Methyl-N-heptyl-5 α -hexyloxy-2 α ,4 α - dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,

Bei- spiel	Verbindung der Formel I
52	N-Methyl-N-heptyl-5 α -octyloxy-2 α ,4 α - dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
5 53	N-Methyl-N-heptyl-5 α -nonyloxy-2 α ,4 α - dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
54	N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxypentyl- oxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
55	N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxyhexyloxy)- 2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
10 56	N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxyheptyl- oxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
57	N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxy-2-methyl- heptyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan- 1 β -amin,
15 58	N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxy-3,3-di- methylheptyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy- cyclopentan-1 β -amin,
59	N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxy-2,3-di- methylheptyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclo- pentan-1 β -amin,
20 60	N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxy-2,3,3-tri- methylheptyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclo- pentan-1 β -amin,
25 61	N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxyoctyloxy)- 2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
62	N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxynonyloxy)- 2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
63	N-Methyl-N-(5-äthoxycarbonylpentyl)- 5 α -pentyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan- 1 β -amin,
30	

Bei- spiel	Verbindung der Formel I
64	N-Methyl-N-(5-äthoxycarbonylpentyl)- 5 α -hexyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan- 1 β -amin,
5 65	N-Methyl-N-(5-äthoxycarbonylpentyl)- 5 α -octyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan- 1 β -amin,
66	N-Methyl-N-(5-äthoxycarbonylpentyl)- 5 α -nonyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan- 1 β -amin,
10 67	N-Methyl-N-(5-äthoxycarbonylpentyl)- 5 α -(2-hydroxypentyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy- cyclopentan-1 β -amin,
15 68	N-Methyl-N-(5-äthoxycarbonylpentyl)- 5 α -(2-hydroxyhexyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy- cyclopentan-1 β -amin,
69	N-Methyl-N-(5-äthoxycarbonylpentyl)- 5 α -(2-hydroxyheptyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyloxy- cyclopentan-1 β -amin,
20	NMR: 0,9 (t), 1,2 (t), 2,9 (s), 4,15 (m), 4,6 (m), 7,3 (s);
70	N-Methyl-N-(5-äthoxycarbonylpentyl)- 5 α -(2-hydroxy-2-methylheptyloxy)-2 α ,4 α - dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
25 71	N-Methyl-N-(5-äthoxycarbonylpentyl)- 5 α -(2-hydroxy-3,3-dimethylheptyloxy)- 2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
72	N-Methyl-N-(5-äthoxycarbonylpentyl)- 5 α -(2-hydroxy-2,3-dimethylheptyloxy)- 2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,
30 73	N-Methyl-N-(5-äthoxycarbonylpentyl)- 5 α -(2-hydroxy-2,3,3-trimethylheptyloxy)- 2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin,

809827/0131

Bei- spiel	Verbindung der Formel I
74	N-Methyl-N-(5-äthoxycarbonylpentyl)- 5 α -(2-hydroxy-octyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyl-
5	oxy-cyclopentan-1 β -amin,
75	N-Methyl-N-(5-äthoxycarbonylpentyl)- 5 α -(2-hydroxy-nonyloxy)-2 α ,4 α -dibenzyl-
	oxy-cyclopentan-1 β -amin.

Analog Beispiel 6 sind aus den in den Beispielen
10 7 bis 16 und 50 bis 62 genannten Dibenzyl-oxyver-
bindungen der Formel I durch Umsetzen mit Bortri-
fluoridätherat die in den folgenden Beispielen 76
bis 97 genannten Dihydroxyverbindungen der Formel I
erhältlich:

15 Bei- spiel	Verbindung der Formel I
76	N-Pentyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α - dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin,
77	N-Hexyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α - dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin,
20	78 N-Octyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α - dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin,
79	N-Nonyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α - dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin,
25	80 N-Decyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α - dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin,
81	N-(1-Methylpentyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy- 2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin,
82	N-(1-Methylhexyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy- 2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin,
30	

Bei- spiel	Verbindung der Formel I
5	83 N-(1-Methylheptyl)-N-methyl-5 α -heptyl- oxy-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan- 1 β -amin, 84 N-(6,6-Dimethylheptyl)-N-methyl-5 α - heptyloxy-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan- 1 β -amin,
10	85 N-Methyl-N-heptyl-5 α -pentyloxy-2 α ,4 α - dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin, 86 N-Methyl-N-heptyl-5 α -hexyloxy-2 α ,4 α - dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin, 87 N-Methyl-N-heptyl-5 α -octyloxy-2 α ,4 α - dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin,
15	88 N-Methyl-N-heptyl-5 α -nonyloxy-2 α ,4 α - dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin, 89 N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxypentyloxy)- 2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin, 90 N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxyhexyloxy)- 2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin,
20	91 N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxyheptyloxy)- 2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin, 92 N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxy-2-methyl- heptyloxy)-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan- 1 β -amin,
25	93 N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxy-3,3-di- methylheptyloxy)-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclo- pentan-1 β -amin, 94 N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxy-2,3-di- methylheptyloxy)-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclo- pentan-1 β -amin,
30	95 N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxy-2,3,3- trimethylheptyloxy)-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclo- pentan-1 β -amin,

Bei- spiel	Verbindung der Formel I
96	N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxyoctyloxy)- 2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin,
5 97	N-Methyl-N-heptyl-5 α -(2-hydroxynonyloxy)- 2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin.

Beispiel 98

Man kocht ein Gemisch aus 0,5 g N-(5-Äthoxycarbonyl-
pentyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzoyloxy-
10 cyclopentan-1 β -amin, 15 ml Methanol und 4,5 ml wässrige
1n Natronlauge 2 Stunden, rührt das Reaktionsgemisch
in 50 ml Wasser ein und bringt mit Salzsäure auf pH =
6. Die wässrige Lösung wird mit Chloroform extrahiert,
die organische Phase mit Wasser gewaschen, über
15 Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird ab-
destilliert und man erhält nach chromatographischer
Reinigung des Rückstands (Kieselgel/Chloroform:
Methanol = 8 : 2) N-(5-Hydroxycarbonylpentyl)-N-
methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzoyloxy-cyclopentan-
20 1 β -amin,

IR: 1700, 740 und 700 cm⁻¹,

NMR: 0,8 (t), 2,5 (s), 4,5 (m), 7,3 (s).

Analog können durch Verseifen mit methanolischer
Natronlauge aus den in den Beispielen 17 bis 23 und
25 63 bis 75 genannten Estern der Formel I (R⁵ =
-C_nH_{2n}COOR⁶, R⁶ ungleich Wasserstoff) die entsprechen-

den freien Säuren der Formel I ($R^5 = -C_nH_{2n}COOH$) hergestellt werden.

Beispiel 99

Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur ein Gemisch aus 0,1 g N-(5-Äthoxycarbonylpentyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin, 2,5 ml trockenem Benzol und 1 ml Bortrifluoridätherat, gibt noch 1 ml Bortrifluoridätherat zu, rührt weitere 24 Stunden bei 30 °, rührt das Reaktionsgemisch in eine gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung ein (pH = 4), extrahiert die wässrige Lösung mit Chloroform, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstands (Kieselgel/Chloroform: Methanol = 8 : 2) N-(5-Äthoxycarbonylpentyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin;

IR: 1730 und 3400 cm^{-1} ,

NMR: 0,8 (t), 2,6 (s), 4,15 (2d).

Analog sind aus den in den Beispielen 18 bis 23 und 63 bis 75 genannten Dibenzyloxyverbindungen der Formel I ($R^5 = -C_nH_{2n}COOR^6$, R^6 ungleich Wasserstoff, $R^1 = R^2 = \text{Benzyl}$) die entsprechenden Dihydroxyverbindungen der Formel I ($R^5 = -C_nH_{2n}COOR^6$, R^6 ungleich Wasserstoff, $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$) erhältlich.

Beispiel 100

Analog Beispiel 99 erhält man aus 1,4 g N-(5-Hydroxycarbonylpentyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyl-oxy-cyclopentan-1 β -amin durch Umsetzen mit Bortri-
5 fluoridätherat N-(5-Hydroxycarbonylpentyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin;

IR: 1720 und 3350 cm^{-1} ,

NMR: 0,95 (t) und 2,6 (s).

10 Beispiel 101

Man kocht 2,96 g 1 α ,4 α -Dibenzylloxy-2 α ,3 α -epoxycyclopentan und 1,3 g Heptyl-methylamin 12 Stunden in 40 ml Isopropylalkohol, gießt nach dem Erkalten in 60 ml gesättigte wässrige NaCl-Lösung, gibt 5 ml 1 %iger
15 wässriger NaOH-Lösung zu, extrahiert mit Diäthyläther, trocknet die organische Phase über MgSO_4 , destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel/Chloroform) 3 α ,5 α -Dibenzylloxy-2 β -(N-heptyl-N-methylamino)-1 α -
20 cyclopentanol.

Analog Beispiel 101 sind die in den folgenden Beispielen 102 bis 110 genannten Verbindungen der Formel IV ($R^1 = R^2 = \text{Benzyl}$, $M = \text{Wasserstoff}$) durch Umsetzen von 1 α ,4 α -Dibenzyloxy-2 α ,3 α -epoxycyclopentan mit dem entsprechenden Amin der Formel VIII erhältlich:

Bei- spiel	Verbindung der Formel IV
102	3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -(N-heptyl-N-äthylamino)-1 α -cyclopentanol,
103	3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -heptylamino-1 α -cyclopentanol,
104	3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -(N-pentyl-N-methylamino)-1 α -cyclopentanol,
105	3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -hexylamino-1 α -cyclopentanol,
106	3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -(N-hexyl-N-methylamino)-1 α -cyclopentanol,
107	3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -(N-hexyl-N-äthylamino)-1 α -cyclopentanol,
108	3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -(N-octyl-N-methylamino)-1 α -cyclopentanol,
109	3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -(N-nonyl-N-methylamino)-1 α -cyclopentanol,
110	3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -(N-decyl-N-methylamino)-1 α -cyclopentanol.

Beispiel 111

Man rührt 2,1 g 3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -(N-heptyl-N-methylamino)-1 α -cyclopentanol, 0,9 g Heptylbromid und 1,5 g K_2CO_3 24 Stunden unter N_2 bei 60 ° in 30 ml

- DMF, gießt in 80 ml gesättigte wässrige NaCl-Lösung, extrahiert mit Benzol, trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 , destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer
- 5 Reinigung des Rückstands (Kieselgel/Chloroform : Aceton = 9 : 1) N-Heptyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin;

NMR: 0,9 (t), 2,0 (t), 2,6 (s), 4,6 (m),
7,3 (s).

10 Beispiel 112

- Man tropft bei 40 ° unter Stickstoff und Rühren innerhalb von 30 Minuten 5,25 g 3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -(N-heptyl-N-methylamino)-1 α -cyclopentanol, gelöst in 80 ml Benzol, zu einer Suspension von 0,23 g Natrium
- 15 in 70 ml Toluol, rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur, tropft 1,36 g Heptylchlorid, gelöst in 20 ml Benzol, zu, rührt 1 Stunde bei 80 °, filtriert nach dem Erkalten das ausgefallene Natriumchlorid ab, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer
- 20 Reinigung des Rückstands (Kieselgel/Chloroform : Aceton = 9 : 1) N-Heptyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin;

NMR: 0,9 (t), 2,0 (t), 2,6 (s), 4,6 (m),
7,3 (s).

Beispiel 113

Man kocht 3,04 g 1,2-Epoxy-4-benzyl-3-heptyloxy-oxycyclopentan und 1,3 g Heptyl-methylamin 8
Stunden in 60 ml Isopropylalkohol, arbeitet das
5 Reaktionsgemisch wie in Beispiel 101 beschrieben
auf und erhält nach chromatographischer Reinigung
(Kieselgel / Chloroform) 4-Benzyl-2-(N-heptyl-N-methylamino)-3-heptyloxy-1-cyclopentanol.

Das Ausgangsmaterial ist wie folgt erhältlich:

10 4-Benzyl-1-cyclopentan wird mit N-Bromsuccinimid in 3-Stellung bromiert, das erhaltene 4-Benzyl-oxyl-3-brom-1-cyclopentan mit 1-Heptanol in Gegenwart von Silberoxid umgesetzt und das so erhaltene
15 4-Benzyl-3-heptyloxy-1-cyclopentan mit m-Chlorbenzoesäure epoxidiert.

Beispiel 114

Man tropft bei 85 ° zu einem Gemisch aus 1,3 g Heptyl-methylamin, 1,2 g K₂CO₃ und 80 ml Dimethylsulfoxid innerhalb von 2 Stunden 3,85 g 4-Benzyl-
20 oxy-2-brom-3-heptyloxy-1-cyclopentanol (erhältlich aus 1,2-Epoxy-4-benzyl-3-heptyloxy-cyclopentan durch Umsetzen mit HBr), gelöst in 40 ml Dimethylsulfoxid, rührt noch 4 Stunden bei 80 °, gießt
nach dem Erkalten in 250 ml gesättigte wässrige
25 NaCl-Lösung, extrahiert erschöpfend mit Methylchlorid, trocknet die organische Phase mit Na₂SO₄, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach
chromatographischer Reinigung des Rückstands
4-Benzyl-3-heptyloxy-2-(N-heptyl-N-methylamino)-
30 1-cyclopentanol.

Beispiel 115

Man löst in 30 ml 1-Heptanol bei 50 ° unter Stickstoff 0,23 g Natrium, tropft unter Rühren 4,88 g N-Heptyl-N-methyl-2-brom-4,5-dibenzyloxy-cyclopentan-1-amin (erhältlich aus 3,5-Dibenzyloxy-2-cyclopenten durch Addition von Brom und Umsetzen mit 1 Äquivalent Methyl-heptylamin), gelöst in 30 ml Benzol, zu, rührt 6 Stunden bei 50 °, gibt nach dem Erkalten 100 ml Benzol zu, wäscht mit Wasser, trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstands (Kieselgel/Chloroform : Aceton = 9 : 1) N-Heptyl-N-methyl-5-heptyloxy-2,4-dibenzyloxy-cyclopentan-1-amin.

15 Beispiel 116

Man gibt zu einem Gemisch aus 0,5 g N-Heptyl-N-methyl-2 α ,4 α -dibenzyloxy-5 α -(2-oxoheptyloxy)-cyclopentan-1 β -amin (erhältlich aus 3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -(N-heptyl-N-methylamino)-1 α -cyclopentanol durch Umsetzen mit 1-Brom-heptan-2-on), 8 ml Methanol und 7 ml Tetrahydrofuran 0,4 g $NaBH_4$, rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, gießt in 40 ml H_2O , extrahiert dreimal mit je 20 ml $CHCl_3$, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über $MgSO_4$, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstands (Kieselgel/Chloroform : Aceton = 9 : 1) N-Heptyl-N-methyl-2 α ,4 α -dibenzyloxy-5 α -(2-hydroxyheptyloxy)-cyclopentan-1 β -amin.

Beispiel 117

Man kocht ein Gemisch aus 2 g N-Methyl-N-(6-cyan-
hexyl)-2 α ,4 α -dibenzyloxy-5 α -heptyloxy-cyclopentan-
1 β -amin (erhältlich aus N-Methyl-2 α ,4 α -dibenzyloxy-
5 5 α -heptyloxy-cyclopentan-1 β -amin durch Umsetzen mit
1-Jod-6-cyan-hexan in Gegenwart von Silberoxid),
20 ml Dioxan und 10 ml konzentrierter Salzsäure 2
Stunden, destilliert das Lösungsmittel ab, nimmt
den Rückstand in Wasser auf, neutralisiert durch
10 Zugabe von Natriumbicarbonat, extrahiert erschöpfend
mit Chloroform, trocknet die organische Phase über
Na₂SO₄, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält
nach chromatographischer Reinigung des Rückstands
15 (Kieselgel/Chloroform : Methanol = 1 : 1) N-(5-
Hydroxycarbonylpentyl)-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -
dihydroxy-cyclopentan-1 β -amin;

IR: 1720 und 3350 cm⁻¹,
NMR: 0,95 (t) und 2,6 (s).

Beispiel 118

20 Man hydriert 4 g N-Heptyl-N-methyl-2 α ,4 α -dibenzyloxy-
5 α -heptyloxy-cyclopentan-1 β -amin, gelöst in 50 ml
Äthylacetat in Gegenwart von 2 g 5 %igem Pd-C-
Katalysator bei 30 ° und Normaldruck. Man filtriert
nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge,
25 destilliert das Lösungsmittel ab und erhält N-Heptyl-
N-methyl-2 α ,4 α -dihydroxy-5 α -heptyloxy-cyclopentan-
1 β -amin.

Beispiel 119

Man leitet 6 Stunden durch eine Lösung von 0,3 g
N-(5-Hydroxycarbonylpentyl)-N-methyl-2 α ,4 α -di-
hydroxy-5 α -heptyloxy-cyclopentan-1 β -amin in 15 ml
5 trockenem Äthanol bei Raumtemperatur trockenes
HCl-Gas, gießt dann das Reaktionsgemisch in 50 ml
Eiswasser, neutralisiert mit Natriumcarbonat,
extrahiert dreimal mit je 15 ml Methylenchlorid,
trocknet über MgSO₄, destilliert das Lösungsmittel
10 ab und erhält als Rückstand N-(5-Äthoxycarbonyl-
pentyl)-N-methyl-2 α ,4 α -dihydroxy-5 α -heptyloxy-
cyclopentan-1 β -amin;

IR: 1730 und 3400 cm⁻¹,
NMR: 0,8 (t), 2,6 (s), 4,15 (2d).

15 Beispiel 120

Man tropft zu 0,2 g N-(5-Hydroxycarbonylpentyl)-N-
methyl-2 α ,4 α -dibenzoyloxy-5 α -heptyloxy-cyclopentan-
1 β -amin, gelöst in 10 ml Diäthyläther, ätherische
Diazomethanlösung bis die gelbe Farbe gerade be-
20 stehen bleibt, wäscht mit 10 ml 0,2 %iger wässriger
Essigsäure und mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄,
destilliert das Lösungsmittel ab und erhält N-(5-
Methoxycarbonylpentyl)-N-methyl-2 α ,4 α -dibenzoyloxy-
5 α -heptyloxy-cyclopentan-1 β -amin.

Beispiel 121

Man erhitzt 5,09 g N-Heptyl-2 α ,4 α -dibenzyloxy-
5 α -heptyloxy-cyclopentan-1 β -amin (erhältlich aus
3 α ,5 α -Dibenzyloxy-2 β -heptylamino-1 α -cyclopentanol
5 durch Umsetzen mit tert.-Butyloxycarbonylazid
analog Beispiel 2, Umsetzen des Reaktionsprodukts
mit 1-Jodheptan analog Beispiel 3 und Abspalten
des tert.-Butoxycarbonylrests analog Beispiel 4a
mit CF₃COOH) mit 1,5 g Methyljodid und 10 ml Methanol
10 im Autoklaven 4 Stunden auf 100 °, destilliert das
Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer
Reinigung des Rückstands (Kieselgel/Chloroform :
Aceton = 9 : 1) N-Heptyl-N-methyl-2 α ,4 α -dibenzyloxy-
5 α -heptyloxy-cyclopentan-1 β -amin;

15 NMR: 0,9 (t), 2,0 (t), 2,6 (s), 4,6 (m),
7,3 (s).

Die nachstehenden Beispiele betreffen Mischungen von
Verbindungen der Formel I mit in der Pharmazie
üblichen Träger- oder Hilfsstoffen, welche vor
20 allem als Arzneimittel verwendet werden können:

Beispiel A: Tabletten

Ein Gemisch, bestehend aus 30 g N-Heptyl-N-methyl-5 α -
heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzyloxy-cyclopentan-1 β -amin·HCl,
50 g Lactose, 16 g Maisstärke, 2 g Cellulosepulver
25 und 2 g Magnesiumstearat, wird in üblicher Weise zu
Tabletten gepreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg
des Wirkstoffs enthält.

Beispiel B: Dragees

- Analog Beispiel A werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug, bestehend aus Zucker, Maisstärke, Talk und Tragant, überzogen werden.
- 5

Beispiel C: Ampullen

- Man löst 20 g N-Heptyl-N-methyl-5 α -heptyloxy-2 α ,4 α -dibenzoyloxy-cyclopentan-1 β -amin in einem Gemisch aus 9,5 l zweifach destilliertem Wasser und 0,5 l Äthylenglykol, filtriert steril und füllt unter sterilen Bedingungen je 5 ml der erhaltenen Lösung in Ampullen, welche anschließend abgeschmolzen werden.
- 10

- Analog sind Tabletten, Dragees und Ampullen erhältlich, die einen oder mehrere der übrigen Wirkstoffe der Formel I enthalten.
- 15

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)